

München, 1960

Ergänzende Untersuchungen
zur hyaluronidasehemmenden
Wirkung des Moores

von

WIELAND LINGNAU

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Ergänzende Untersuchungen zur hyaluronidasehemmenden
Wirkung des Moores

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wieland Lingnau
aus
Altötting /Obb.
1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. H. Schwegk

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1960

Meiner lieben Mutter



Inhaltsverzeichnis

Problematik	4
Eigene Untersuchungen	5
Methodik	5
Versuchsreihen	6
Berechnung und statistische Auswertung..	7
Diskussion	10
Zusammenfassung	11
Tabellen	12
Literaturverzeichnis	25



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Problematik

In früheren Untersuchungen haben M a t h i e s ¹⁻⁸ und Mitarbeiter ⁹⁻¹³ zeigen können, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung von Moorbädern und auch chemischen Substanzen an die Anwesenheit der Nebennieren gebunden ist, indem die bei intakten Ratten festgestellte hyaluronidasehemmende Wirkung bei adrenaletomierten Ratten ausbleibt. Weitere Versuche haben erkennen lassen, daß die Hyaluronidasehemmung bei hypophysektomierten Tieren erhalten bleibt. Wie D o m e n j o z ¹⁴ am Beispiel einiger chemischer hyaluronidasehemmender Substanzen feststellen konnte, haben auch M a t h i e s ⁸ und J u n g ¹⁵ am Beispiel der Moorbäder zeigen können, daß die bei intakten Ratten statistisch feststellbare Abnahme des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren bei hypophysektomierten Ratten ausbleibt. Dieser Deplétions-effekt ist nach der heute gültigen Auffassung als Ausdruck der inkretorischen Aktivität der Nebennierenrinde zu bewerten ¹⁶. Wenn nun einerseits bei hypophysektomierten Ratten die Ascorbinsäure- und Cholesterindepletion ausbleibt, andererseits aber die Hyaluronidasehemmung erhalten ist, muß aus diesen Ergebnissen der Schluß gezogen werden, daß wohl die Nebenniere, nicht aber die Funktion der Nebennierenrinde für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung notwendig ist. Es wurde deshalb von den genannten Autoren eine Nebennierenmarkfunktion für den Wirkungsablauf der Hyaluronidasehemmung durch entsprechend wirkende Substanzen und Behandlungsmethoden verantwortlich gemacht. Diese Annahme wurde durch Versuche von M a t h i e s ^{17,18} und S c h e u f e l e ¹⁹ weiter erhärtet, in denen gezeigt werden konnte, daß die Nebennierenmark-Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin auch bei adrenaletomierten Ratten eine Hyaluronidasehemmung erzielen lassen. Zur weiteren Sicherung dieser Befunde wurde von M a t h i e s ²⁰ und S c h m i d t ²¹ untersucht, ob Ergotamintartrat und Regitin als Adrenolyticum in der Lage sind, nicht nur die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins, sondern auch des Natriumsalicylats aufzuheben. Die Untersuchungen haben ergeben, daß Ergotamintartrat die von M a t h i e s ^{17,18}

und Scheufele¹⁹ festgestellte hyaluronidasehemmende Wirkung sowohl des Adrenalins als auch des Noradrenalins zu blockieren vermag. Weiter wurde gezeigt, daß Ergotamintartrat und Regitin auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Natriumsalicylats aufhebt. Mathies^{7,8} und Rösch¹³ haben am Beispiel der Moorbrei- und Moorschwebstoffbäder des Bad Reichenhaller und Bad Neydharteringer Moorvorkommens die hyaluronidasehemmende Wirkung bei intakten Ratten zeigen können, die wie erwähnt, bei adrenalectomierten Ratten ausbleibt und bei hypophysektomierten Tieren erhalten ist. In der hier vorgelegten Arbeit sollte untersucht werden, ob eine vor Moorschwebstoffbädern des Bad Neydharteringer Moorvorkommens erfolgte Injektion von Ergotamintartrat ebenfalls die hyaluronidasehemmende Wirkung aufhebt. Da über die Natur der im Moor vorhandenen hyaluronidasehemmenden Substanzen bisher nicht viel bekannt ist und verschiedentlich für die therapeutische Wirkung nur ein Wärmeeffekt verantwortlich gemacht wird, sollte ergänzend auch die hyaluronidasehemmende Wirkung von kalten Moorbädern und warmen Wasserbädern untersucht werden.

Eigene Untersuchungen

Methodik

Um das Verhalten der Hyaluronidase sichtbar zu machen, injizierten wir in die enthaarte Bauchhaut von Ratten Farbstoffquaddeln mit Evansblau, deren Diffusionsgeschwindigkeit ein Kriterium des Hyaluronidaseeffektes ist (Spreading-Test).

In den Versuchen wurden nur männliche Ratten mit einem Gewicht von 150 bis 200 g verwendet, die wir den weiblichen allein deshalb vorzogen, da die Enthaarung ihrer glatten Bauchhaut ohne Gefahr einer Epidermisläsion möglich war. Vorversuche zeigten, daß sonst keine Unterschiede im Verhalten zwischen männlichen und weiblichen Ratten bestehen.

Während des Experiments mußten die Tiere völlig ruhig sein, um die Diffusion der Farbstoff- bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln nicht durch exogene Faktoren (z.B. Spannungsänderungen der Haut, Muskelkontraktionen etc.) zu begünstigen. Das erreichten wir durch Narkose, die durch subcutane Injektion einer frischen 10%igen Evipan-Natrium-

Lösung vorgenommen wurde, wobei durchschnittlich 30 mg Evipan-Natrium pro 100 g Tier zur optimalen Narkosetiefe führten. Als Farbstoff diente eine 0,6%ige Evansblau-Lösung. Bei Verwendung von Hyaluronidase (Kinetin) wurde 1 Trockenampulle zu 150 IE in 2 ccm der 1%igen Farbstofflösung gelöst, so daß bei der Injektion von 0,1 ccm 7,5 IE wirksam wurden. Die Farbstoff- bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln wurden mit einer 1 ccm Recordspritze vorgenommen, die eine genügende Genauigkeit der Applikationsmenge von 0,1 ccm Flüssigkeit zuließ. Die Injektion wurde mit einer dünnen Kanüle (Nr. 20) in die fixierte Bauchhaut streng intracutan vorgenommen. Nach 10 Minuten erfolgte die Ablesung. Später treten bereits resorptive Vorgänge auf (diphasisches Spreading!). Die Injektion der Vergleichsquaddeln erfolgte immer an symmetrischen Körperstellen. Die Quaddeln waren nur kurze Zeit prominent und glichen sich dann dem Hautniveau an. Ihr Rand wurde zuerst markiert und dann auf einen durchsichtigen, leicht aufgelegten Zelluloidstreifen übertragen, worauf die Fläche planimetrisch bestimmt wurde. War die Abgrenzung einer Quaddel nicht einwandfrei möglich, wurde aus Gründen der Genauigkeit auf eine Auswertung verzichtet.

Die Moorbäder, die zur Hyaluronidasehemmung verabfolgt wurden, erhielten die Ratten, die in Drahtkäfigen befestigt waren, unter Evipan-Natrium-Narkose. Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Temperatur befand sich das Badegefäß in einem Wasserbad, dessen Temperatur genau reguliert werden konnte. Der Schwebstoff des Bad Neydhartinger Moorkommens wurde auf 1:500 mit Brunnenwasser verdünnt. Die Dauer eines Bades betrug 30 Minuten.

Versuchsreihe 1

Fünf männlichen Ratten wurden zunächst eine reine Farbstoffquaddel, dann eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel injiziert (Leerquaddeln) und deren Fläche gemessen. Die Tiere erhielten nun 0,8 mg Ergotamin-tartrat (Gynergen)/100 g Körpergewicht. Nach einer Wartezeit von einer halben Stunde (Ergotamin-tartrat muß erst vollwirksam werden!) wurden die Ratten gebadet, 30 und 40 Minuten nach Beendigung des Bades gequaddelt. Die Wassertemperatur betrug 35°C. Der Vergleich mit den ersten Quaddeln ergab eine Hemmung der Hyaluronidase von -3,5% bzw. -1,0% (Tabellen 1 und 19). Diese Werte liegen im Bereich der Fehlerbreite. Die Hyaluronidase ist unter Ergotamin-tartrat also

nicht gehemmt.

Versuchsreihe 2a-d

Versuchsanordnung wie bei Versuch 1. 16 männliche Ratten wurden in kaltem Moor (14 bis 19°C) gebadet und nach verschiedenen Zeiten gequaddelt. Die Hemmung der Hyaluronidase ist erhalten (Höchstwerte nach 40 und 60 Minuten). (Tabellen 2-5)

Versuchsreihe 3a-d

16 männliche Ratten wurden in warmem Wasser (Temperatur: 35°C) gebadet und zu den gleichen Zeiten gequaddelt, wie in Versuchsreihe 2. Die Hyaluronidase ist nicht gehemmt (Tabellen 6-9).

Berechnung und statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Zur Berechnung der prozentualen Hemmung wurde die Ausbreitung der reinen Farbstoffquaddel vor dem Bad einer 100%igen Hemmung der Hyaluronidaseaktivität gleichgesetzt, da theoretisch eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidaseaktivität die gleiche Flächenausdehnung aufweisen würde. Die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor dem Versuch entspricht einer 0%igen Hemmung. Unter Zugrundelegung dieser Festpunkte ist die prozentuale Hemmung an der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Beendigung des Bades zu errechnen.

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse wurde für jede Teil-Versuchsreihe einzeln vorgenommen. Durchgeführt wurden zunächst Varianz-Analysen um entscheiden zu können, ob die Quaddeln im Verlaufe der Versuchsreihen Änderungen erfahren. Das lineare Modell, das den Varianz-Analysen jeweils zugrundegelegt wurde, bestimmte sich aus der Fragestellung, die mit der jeweiligen Versuchsreihe verbunden war.

Grundsätzlich ist zwischen den Fragestellungen der Versuchsreihen 1 und 3 und derjenigen der Versuchsreihe 2 zu unterscheiden. In den Versuchsreihen 1 und 3 sollte gezeigt werden, daß unter den vorliegenden Versuchsbedingungen keine Hyaluronidasehemmung auftritt, d.h. daß die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel während des gesamten Versuchsablaufes unverändert bleibt. Da dieses auch von der

reinen Farbstoffquaddel vorausgesetzt wird, unterscheiden sich, wenn die Hypothese stimmt, die beiden Quaddel-Typen während des gesamten Versuchsablaufes um den gleichen konstanten Betrag. Es kam daher bei diesen Versuchsreihen eine mehrfache Varianz-Analyse zur Anwendung, die das Verhalten der beiden Quaddel-Typen gleichzeitig erfaßt.

Bei der Versuchsreihe 2 hingegen wurde primär danach gefragt, ob eine Hyaluronidasehemmung auftritt, d.h. ob die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel sich nach dem Bad im kalten Moor verkleinert. Um eine solche Verkleinerung als spezifische Wirkung des Moorbades auf die Hyaluronidaseaktivität deuten zu können, ist es jedoch notwendig, daß die reine Farbstoffquaddel keine Änderung im Anschluß an das Bad erfährt. Bei dieser Versuchsreihe mußte daher getrennt mit je einer zweifachen Varianz-Analyse geprüft werden, ob

1. die reine Farbstoffquaddel während des gesamten Versuchsablaufes (annähernd) konstant bleibt

und

2. ob die Farbstoff+Hyaluronidasequaddel unter der Einwirkung des Moorbades statistisch faßbare Änderungen erfährt.

Das Ergebnis der Varianz-Analysen findet sich in den Tabellen 10 bis 18, wobei n die Zahl der Freiheitsgrade, SAQ das Summen-Abstands-Quadrat und MAQ das Mittlere-Abstands-Quadrat der jeweiligen Varianz-Komponente bedeutet.

Die beste Schätzung des Versuchsfehlers wird durch die jeweilige Rest-Varianz geliefert. In den Tabellen 10-18 ist für jede Varianz-Komponente ihr Varianz-Quotient $F_{emp.}$ mit der zugehörigen Rest-Varianz angegeben, sowie die Überschreitungswahrscheinlichkeit, die $F_{emp.}$ in der zugehörigen F -Prüf-Verteilung zukommt, sofern diese nicht größer als 5% ist.

Wir interpretieren zunächst das Ergebnis der Versuchsreihen 3 (Bad im warmen Wasser) und 2 (Blockade durch Gynergen). Bei keiner dieser Versuchsreihen besitzt der zur Varianz zwischen den Zeiten gehörige Varianz-Quotient $F_{emp.}$ eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die kleiner als 5% ist. Die gleiche Aussage gilt auch für die zu den Wechselwirkungen "Tiere - Zeiten" und "Zeiten - Quaddeln" gehörigen Varianz-Quotienten. Ein Einfluß des Zeitfaktors auf die Ausbreitung sowohl der Farbstoffquaddel als auch der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

läßt sich somit bei diesen Versuchsreihen statistisch nicht nachweisen. Es darf daher angenommen werden, daß ein Bad im warmen Wasser allein keinen nennenswerten Einfluß auf die Hyaluronidaseaktivität ausübt. Da in vorhergegangenen Versuchsreihen gezeigt werden konnte, daß ein Bad im warmen Moor eine Hyaluronidasehemmung bewirkt, darf weiter geschlossen werden, daß diese Wirkung des warmen Moorbades durch Gabe von Gynergen blockiert werden kann.

Hinsichtlich der Versuchsreihe 2 (Bad im kalten Moor) ist zunächst zu bemerken, daß für die reine Farbstoffquaddel der zur Varianz zwischen den Zeiten gehörige Varianz-Quotient in jedem Falle eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die größer als 5% ist. Ein statistisch faßbarer Einfluß des Moorbades auf die Ausbreitung der reinen Farbstoffquaddel ist somit nicht vorhanden. Andererseits besitzen für die Teilversuchsreihen 2b und 2c die zu den Varianzen zwischen den Zeiten gehörigen Varianz-Quotienten $F_{emp.}$ eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die kleiner als 0,1% bzw. 2% ist. Bei diesen beiden Teilversuchsreihen bewirkt somit das Moorbad eine statistisch gesicherte Änderung in der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidasequaddel, wobei noch zu untersuchen bleibt, ob es sich hierbei um eine Verkleinerung oder um eine Vergrößerung gegenüber dem Ausgangswert handelt. Bei den Teilversuchsreihen 2a und 2d hingegen läßt sich ein solcher Effekt des Moorbades statistisch nicht erfassen, obschon er für die Teilversuchsreihe 2a vorhanden zu sein scheint.

Für jeden Zeitpunkt einer Versuchsreihe ist der Mittelwert $\bar{x}$ aus den Meßwerten aller Versuchstiere ein Schätzwert für die mittlere Quaddelgröße zu diesem Zeitpunkt. Dieser Mittelwert findet sich in den Tabellen 19-27.

Die Differenz zwischen zwei zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Mittelwerten $\bar{x}$ des gleichen Quaddel-Typus ist, entsprechend den linearen Modellen, die wir der statistischen Auswertung zugrundelegten, ein Schätzwert für die allen Versuchstieren gemeinsame "tatsächliche" Änderung der Quaddeln zwischen diesen beiden Zeitpunkten.

Da für die Versuchsreihe 2 die Mittelwerte nach dem Bad im kalten

Moor, mit Ausnahme der Teil-Versuchsreihe 2d, kleiner sind als der Ausgangswert, bedeutet dieses, daß tatsächlich eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität eintritt. Entsprechend dem Ergebnis der Varianz-Analysen ist dieser Effekt jedoch nur bei den Teilversuchsreihen 2b und 2c statistisch zu sichern. Es war allerdings für diese beiden Teilversuchsreihen noch gesondert zu prüfen, für welchen Zeitpunkt speziell eine statistische Sicherung der Hyaluronidasehemmung vorliegt. Dieses wurde im Anschluß an die Varianz-Analysen nach einem von Duncan entwickelten Test zur simultanen Prüfung mehrerer Mittelwerts-Differenzen durchgeführt. Das Ergebnis ist in den mit "Sicherung" gekennzeichneten Spalten der Tabellen 19-27 wiedergegeben. Es wurde, soweit sie höchstens 5% beträgt, die Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben, mit der behauptet werden kann, zu dem betreffenden Zeitpunkt liege eine statistisch gesicherte Hyaluronidasehemmung vor. Ist die betreffende Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5%, so kann eine solche statistische Sicherung nicht mehr behauptet werden.

In den Tabellen 19-27 ist außerdem die in der üblichen Weise errechnete prozentuale Hyaluronidasehemmung angeführt, und zwar auch für solche Versuchsreihen, für die eine statistische Sicherung dieser Hemmung nicht zu erzielen war.

Diskussion

In Tabelle 28 finden sich die von M a t h i e s ^{7,8} und R ö s c h ¹³ nach bei Ratten durchgeführten Moorbädern gefundenen Verhältnisse der Hyaluronidasehemmung. Diese Ergebnisse zeigen, daß 30 und 40 Minuten nach Beendigung eines 30 Minuten dauernden Moorschwebstoffbades des Bad Neydhartinger Moorvorkommens die Maximalwerte der Hyaluronidasehemmung in Höhe von 36,4% bzw. 36,0% gefunden wurden. Wir haben deshalb zu den gleichen Zeitpunkten die Hyaluronidasehemmung bestimmt, wenn vorher Ergotamintartrat injiziert wurde. Unsere Befunde zeigen, daß nach Vorbehandlung mit Ergotamintartrat die Hyaluronidasehemmung ausbleibt. Im Zusammenhang mit den einleitend erwähnten Befunden, nach denen eine Nebennierenmarkfunktion für das Zustandekommen einer in vivo auftretenden Hyaluronidasehemmung notwendig ist, bilden die von uns gefundenen Ergebnisse eine Bestätigung für diese Annahme, zumal S c h m i d t ²¹ zeigen konnte, daß Ergotamintartrat die Hyaluronidasehemmung der Nebennie-

renmark-Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aufzuheben in der Lage ist.

Unsere Bestimmungen der Hyaluronidasehemmung nach kalten Moorbädern und warmen Wasserbädern zeigen, daß ein reiner Wärmeeffekt nicht für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung nach Moor verantwortlich gemacht werden kann, da wir nach warmen Wasserbädern keine Hyaluronidasehemmung feststellen konnten. Diese trat jedoch nach kalten Moorbädern deutlich in Erscheinung, wenn der Maximalwert auch etwas später eintritt und die Wirkung eher abklingt. Es sind demnach Wirkstoffe im Moor zu suchen, die entweder resorbiert werden oder über das Hautorgan wirken und die Hyaluronidasehemmung zustandebringen. Die Wärme des Bades kann höchstens einen unterstützenden Effekt auf den zeitlichen Ablauf mit sich bringen.

Zusammenfassung

Die vorgelegten Untersuchungen haben gezeigt, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung der Moorbäder im Tierexperiment durch vorherige Ergotamintartrat-Applikation aufgehoben wird. Diese Befunde bilden im Zusammenhang mit vorliegenden Untersuchungsergebnissen eine Stütze für die Annahme, daß zum Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung durch Moorbäder eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark erforderlich ist. Die weiteren Versuche mit kalten Moor- und warmen Wasserbädern zeigen, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung des Moores nicht auf einen alleinigen Wärmeeffekt zurückgeführt werden kann, sondern deren Auftreten durch im Moor enthaltene Wirkstoffe zu suchen ist.

T a b e l l e n

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	30'	40'	leer	30'	40'
1	165	130	110	115	227	243	217
2	150	128	119	123	218	203	233
3	165	120	128	124	206	208	228
4	175	130	124	124	231	246	228
5	155	128	130	118	221	220	202

Tabelle 1

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	20'	30'	leer	20'	30'
1	170	110	130	135	190	200	172
2	185	115	117	130	220	213	208
3	160	140	120	125	250	240	260
4	190	130	115	125	245	240	223

Tabelle 2
(Versuchsreihe 2a)

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	40'	60'	leer	40'	60'
5	170	140	125	132	290	242	231
6	180	127	133	130	233	210	205
7	155	145	134	140	232	200	196
8	150	146	139	123	228	204	184

Tabelle 3
(Versuchsreihe 2b)

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	90'	120'	leer	90'	120-
9	160	134	150	145	255	218	229
10	190	120	111	115	240	220	242
11	190	144	125	133	273	240	255
12	190	125	115	130	248	242	244

Tabelle 4
(Versuchsreihe 2c)

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	150'	180'	leer	150'	180'
13	195	128	130	135	215	219	226
14	180	133	144	138	218	200	195
15	165	124	120	123	210	228	225
16	185	130	115	138	244	254	247

Tabelle 5
(Versuchsreihe 2d)

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	20'	30'	leer	20'	30'
1	155	124	130	130	237	241	264
2	170	118	117	137	258	245	240
3	150	126	132	134	255	250	252
4	175	113	134	133	242	238	234

Tabelle 6
(Versuchsreihe 3a)

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	40'	60'	leer	40'	60'
5	170	156	130	128	245	251	238
6	155	143	147	138	275	280	263
7	155	136	131	140	248	260	257
8	160	137	155	144	245	238	246

Tabelle 7
(Versuchsreihe 3b)

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	90'	120'	leer	90'	120'
9	150	143	142	149	240	255	229
10	160	130	140	146	234	267	248
11	165	145	135	143	280	260	268
12	145	132	133	134	260	267	255

Tabelle 8
(Versuchsreihe 3c)

Nr.	Gew. in g	Farbstoffquaddeln			Farbstoff+Hyase-Quaddeln		
		leer	150'	180'	leer	150'	180'
13	200	131	124	126	234	235	223
14	200	124	132	128	202	214	210
15	210	139	147	136	217	222	225
16	180	137	130	127	194	195	208

Tabelle 9
(Versuchsreihe 3d)

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	527	132	1,39	-
Zwischen Zeiten	2	38	19	-	-
Zwischen Quaddel-Typ.	1	73.013	73.013	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	8	991	124	1,30	-
Tiere - Quaddeln	4	653	163	1,71	-
Zeiten - Quaddeln	2	106	53	-	-
Rest-Varianz	8	765	95		
Gesamt-Varianz	29	76.093	2.624		

Tabelle 10
(Versuchsreihe 1)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	93	31	-	
Zwischen Zeiten	2	138	69	-	
Rest-Varianz	6	678	113		
Gesamt-Varianz	11	909	82		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	6.753	2.251	19,07	1%
Zwischen Zeiten	2	234	117	-	
Rest-Varianz	6	707	118		
Gesamt-Varianz	11	7.694	699		

T a b e l l e 11
(Versuchsreihe 2a)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	162	54	1,03	-
Zwischen Zeiten	2	154	77	1,48	-
Rest-Varianz	6	315	52		
Gesamt-Varianz	11	631	57		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	4.552	1.517	25,28	0,1%
Zwischen Zeiten	2	3.801	1.900	31,66	0,1%
Rest-Varianz	6	363	60		
Gesamt-Varianz	11	8.716	792		

T a b e l l e 12
(Versuchsreihe 2b)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.320	443	6,81	5%
Zwischen Zeiten	2	81	40	-	
Rest-Varianz	6	392	65		
Gesamt-Varianz	11	1.793	163		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	993	331	4,66	5%
Zwischen Zeiten	2	1.152	576	8,11	2%
Rest-Varianz	6	430	71		
Gesamt-Varianz	11	2.575	234		

T a b e l l e 13
(Versuchsreihe 2c)

Farbstoff-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	404	135	2,87	-
Zwischen Zeiten	2	85	42	-	
Rest-Varianz	6	283	47		
Gesamt-Varianz	11	772	70		

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	3.008	1.003	10,56	1%
Zwischen Zeiten	2	25	12	-	
Rest-Varianz	6	568	95		
Gesamt-Varianz	11	3.601	327		

T a b e l l e 14
(Versuchsreihe 2d)

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	262	87	-	
Zwischen Zeiten	2	173	86	-	
Zwischen Quaddel-Typ.	1	84.966	84.966	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	6	267	44	-	
Tiere - Quaddeln	3	132	44	-	
Zeiten - Quaddeln	2	232	116	1,23	-
Rest-Varianz	6	563	94		
Gesamt-Varianz	23	86.595	3.765		

T a b e l l e 15
(Versuchsreihe 3a)

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	940	313	1,23	-
Zwischen Zeiten	2	102	51	-	
Zwischen Quaddel-Typ.	1	77.180	77.180	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	6	455	76	-	
Tiere - Quaddeln	3	905	302	1,19	-
Zeiten - Quaddeln	2	39	20	-	
Rest-Varianz	6	1.520	253		
Gesamt-Varianz	23	81.141	3.528		

T a b e l l e 16
(Versuchsreihe 3b)

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	542	181	4,89	5,0%
Zwischen Zeiten	2	84	42	1,13	-
Zwischen Quaddel-Typ.	1	80.620	80.620	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	6	757	126	3,40	-
Tiere - Quaddeln	3	1,031	343	9,27	5,0%
Zeiten - Quaddeln	2	315	157	4,24	-
Rest-Varianz	6	226	37		
Gesamt-Varianz	23	83.575	3.633		

T a b e l l e 17
(Versuchsreihe 3c)

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.012	337	10,87	1,0%
Zwischen Zeiten	2	28	14	-	
Zwischen Quaddel-Typ.	1	42.168	42.168	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	6	239	40	1,29	-
Tiere - Quaddeln	3	998	333	10,74	1,0%
Zeiten - Quaddeln	2	106	53	1,71	-
Rest-Varianz	6	184	31		
Gesamt-Varianz	23	44.735	1.945		

T a b e l l e 18
(Versuchsreihe 3d)

	$\bar{x}$	s^2	Hyase-Hemmung	Sicherung
E_v	127	17		
H_v	221	92		
$E_{30'}$	122	64		
$H_{30'}$	224	389	-3,5%	-
$E_{40'}$	121	17		
$H_{40'}$	222	154	-1,0%	-

T a b e l l e 19
(Versuchsreihe 1)

	$\bar{x}$	s^2	Hyase-Hemmung	Sicherung
E_v	124	189		
H_v	226	756		
$E_{20'}$	120	44		
$H_{20'}$	223	402	2,9%	-
$E_{30'}$	129	23		
$H_{30'}$	216	1.328	10,3%	-

T a b e l l e 20
(Versuchsreihe 2a)

	$\bar{x}$	s^2	Hyase-Hemmung	Sicherung
E_v	139	76		
H_v	245	875		
$E_{40'}$	133	33		
$H_{40'}$	214	365	28,5%	1%
$E_{60'}$	131	49		
$H_{60'}$	204	398	37,5%	1%

T a b e l l e 21

	$\bar{x}$	s^2	Hyase- Hemmung	Siche- rung
E_v	131	112		
H_v	254	594		
$E_{90'}$	125	307		
$H_{90'}$	230	163	19,2%	2%
$E_{120'}$	131	152		
$H_{120'}$	242	114	9,2%	-

T a b e l l e 22
(Versuchsreihe 2c)

	$\bar{x}$	s^2	Hyase- Hemmung	Siche- rung
E_v	129	14		
H_v	222	231		
$E_{150'}$	127	163		
$H_{150'}$	225	503	-3,8%	-
$E_{180'}$	133	51		
$H_{180'}$	223	458	-2,2%	-

T a b e l l e 23
(Versuchsreihe 2d)

	$\bar{x}$	s^2	Hyase- Hemmung	Siche- rung
E_v	120	35		
H_v	248	102		
$E_{20'}$	128	59		
$H_{20'}$	243	27	3,7%	-
$E_{30'}$	133	8		
$H_{30'}$	247	177	0,4%	-

T a b e l l e 24
(Versuchsreihe 3a)

	$\bar{x}$	s^2	Hyase- Hemmung	Siche- rung
E_v	143	85		
H_v	253	555		
$E_{40'}$	141	151		
$H_{40'}$	257	311	-3,5%	-
$E_{60'}$	137	46		
$H_{60'}$	251	125	2,0%	-

T a b e l l e 25
(Versuchsreihe 3b)

	$\bar{x}$	s^2	Hyase- Hemmung	Siche- rung
E_v	137	58		
H_v	253	435		
$E_{90'}$	137	18		
$H_{90'}$	262	34	-7,6%	-
$E_{120'}$	143	42		
$H_{120'}$	250	264	3,1%	-

T a b e l l e 26
(Versuchsreihe 3c)

	$\bar{x}$	s^2	Hyase- Hemmung	Siche- rung
E_v	133	46		
H_v	212	311		
$E_{150'}$	133	96		
$H_{150'}$	216	280	-5,9%	-
$E_{180'}$	129	21		
$H_{180'}$	218	57	-8,4%	-

T a b e l l e 27
(Versuchsreihe 3d)

Zeit- punkt nach Bad	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel		Tier- zahl	Hyase- hemmung	p
	vor	nach	vor	nach			
		30 Min. Neydhart.	Moorschwebstoffbad 1:500				
20'	$\bar{x}$	127 mm ²	109 mm ²	177 mm ²	160 mm ²		
	s ²	108	217	89	11	4	+ 34,3% 1%
	s	10,4	14,7	9,4	3,3		
30'	$\bar{x}$	128 mm ²	120 mm ²	189 mm ²	167 mm ²		
	s ²	85	136	763	663	5	+ 36,4% 1%
	s	9,2	11,7	27,6	25,7		
40'	$\bar{x}$	128 mm ²	123 mm ²	179 mm ²	161 mm ²		
	s ²	281	175	25	143	4	+ 36,0% 5%
	s	16,8	13,2	5,0	12,0		
60'	$\bar{x}$	129 mm ²	126 mm ²	175 mm ²	166 mm ²		
	s ²	281	187	79	411	4	+ 19,6% -
	s	16,8	13,7	8,9	20,3		
90'	$\bar{x}$	127 mm ²	114 mm ²	179 mm ²	167 mm ²		
	s ²	47	48	141	111	4	+ 23,1% -
	s	6,9	6,9	11,8	10,5		
120'	$\bar{x}$	129 mm ²	115 mm ²	203 mm ²	178 mm ²		
	s ²	54	239	361	1003	6	+ 33,9% 5%
	s	7,3	15,5	19,0	31,6		
150'	$\bar{x}$	130 mm ²	124 mm ²	205 mm ²	203 mm ²		
	s ²	61	208	435	803	5	+ 2,1% -
	s	7,8	14,4	20,9	28,3		

T a b e l l e 28
(Normaltiere)

Literaturverzeichnis

- 1) Mathies, H.: Med. Klin. 52 (1957), 1676
- 2) Mathies, H.: Arzneim.forsch. 8 (1958), 233
- 3) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35 (1957), 892
- 4) Mathies, H.: in Vorbereitung
- 5) Mathies, H. u. Werther G.v.: Arzneim.forsch. im Druck
- 6) Mathies, H.: Zschr. f. ges. exper. Med. 131 (1959), 118
- 7) Mathies, H. u. Werther, G.v.: Zschr. f. angew. Bäder-Klimahk. 5 (1958), 503
- 8) Mathies, H.: Zschr. f. Rheumaforsch. eingereicht
- 9) Jankowski, A.: Diss. München 1957
- 10) Hartmann, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 11) Gerson, U.: Diss. München in Vorbereitung
- 12) Schlierf, G.: Diss. München in Vorbereitung
- 13) Rösch, U.: Diss. München in Vorbereitung
- 14) Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 225 (1955), 14
- 15) Jung, M.: Diss. München in Vorbereitung
- 16) Sayers, G. u. Sayers, U.: Endokrinologie (Springfield) 40 (1947), 256
- 17) Mathies, H.: Ärztl. Forsch. 12 (1958), I/87
- 18) Mathies, H.: Arch. int. Pharmacodyn. et Thé. im Druck
- 19) Scheufele, R.: Diss. München 1958
- 20) Mathies, H.: Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. eingereicht
- 21) Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung

Herrn Prof. Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Thomas und Herrn Dr. H. Mathies für die Darlegung der Problematik und die Überwachung der Versuche. Herrn Dipl. Math. K. Liebrich bin ich für die Durchführung der statistischen Berechnungen dankbar.

Am 21. Dezember 1934 wurde ich in Bischofsburg/Ostpr. geboren. Nach vierjährigem Besuch der Grundschule in Braunschweig/Ostpr. bzw. Altötting/Obb., trat ich 1946 in das Humanistische Gymnasium Burghausen ein, wo ich mich im Juni 1954 der Reifeprüfung unterzog. Im November des gleichen Jahres begann ich das medizinische Studium in München. Dort legte ich im Februar 1957 die ärztliche Vorprüfung ab. Anschließend studierte ich an der Freien Universität Berlin. Mein Staatsexamen legte ich an der Universität München ab, wo ich auch mit vorliegender Arbeit am 5. Juli 1960 promovierte.

